Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
(Direktor: Professor Dr. med. A. Bohle)

Die epitheloiden Zellen des juxtaglomerulären Apparates in Nieren mit normaler Funktion und bei akutem Nierenversagen

(Untersuchungen an autoptisch gewonnenem Nierengewebe)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Martin Schlobies
aus Pieskow/Lübben

1968

9485

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547604_0021

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
(Direktor: Professor Dr. med. A. Bohle)

Die epitheloiden Zellen des juxtaglomerulären Apparates in Nieren mit normaler Funktion und bei akutem Nierenversagen

(Untersuchungen an autoptisch gewonnenem Nierengewebe)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Martin Schlobies
aus Pieskow/Lübben

1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. F. Lembeck

Berichterstatter: Professor Dr. A. Bohle

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1	Einleitung	5
2	Material und Methode	11
3	Befunde	
3,1	Veränderungen an den e.Z. durch Autolyse	19
3,2	Das Verhalten der sogenannten Sekretgranula	20
3,3	Häufigkeit der e.Z. am Gefäßpol	21
3,4	Zahl der e.Z. am Gefäßpol	21
3,5	Lage der e.Z. in Schichten	22
4	Diskussion der Befunde	
4,1	Zur Morphologie	28
4,2	Die sogenannten Sekretgranula	29
4,3	Zahl, Häufigkeit und Verteilung der e.Z.	31
5	Zusammenfassung	33
6	Literaturverzeichnis	34

1 Einleitung

Am Gefäßpol des Nierenkörperchens findet man ziemlich regelmäßig polygonale Zellen verschiedenen Aussehens: die einen, in der Literatur meist als epitheloide Zellen (e.Z.) beschrieben, sind oval bis rund und von oft unterschiedlicher Größe. Ihr Zytoplasma ist feingranuliert und enthält bisweilen größere sogenannte Sekretgranula, die sich mit der Trichromfärbung nach Goldner kräftig rot färben. Ihr Kern ist gut gerundet mit feinem Chromatinnetz, randständiger Chromatinanhäufung und einem deutlichen Nukleolus. Selten finden sich Vakuolen im Zytoplasma.

Die epitheloiden Zellen liegen in einer oder in mehreren Lagen in den äußeren und mittleren Wandschichten der Arteriola afferens (anstelle glatter Muskelzellen) sowie der Arteriola efferens und stellen sehr wahrscheinlich transformierte, glatte Muskelzellen der Gefäßwände dar (5,15,16, 21,37,44,46,48,56,57). Dort findet sich aber häufig auch eine andere Gruppe von Zellen, die lichtmikroskopisch nicht immer deutlich von der ersten zu unterscheiden ist, nämlich kleinerer Zellen, langgestreckt, mit einem länglichen chromatindichten Kern. Diese Zellen werden als Goormaghtigh' sche Zellen (37) oder "lacis"-Zellen (52) beschrieben (13, 14,15,16,37,41,52,56,65).

Elektronenmikroskopische Untersuchungen (3,4,5,9,13,14, 15,16,20,41,46,52,55) ergaben, daß die e.Z. von basalmembranartigem Material umgeben sind, welches mit einem meist dichten Geflecht von ähnlichen Strukturen ("lacis" 52) im Bereich der Goormaghtigh'schen Zellen (G.Z.) kommuniziert und sich bis in die Basalmembran der Glomerulumkapsel fortsetzt.

Diese basalmembranartigen Strukturen zeigen im Bereich

der e.Z. Kontakt mit bläschenförmigen Fortsätzen markloser Nervenfasern; diese Fortsätze sind zahlreich und enthalten Mitochondrien und kleine Vesikel.

Vom Endothel der Arteriola afferens sind die e.Z. durch eine Basalmembran getrennt.

In den e.Z. findet man relativ viele Mitochondrien, ein endoplasmatisches Retikulum (bei der Ratte, bei der Katze und bei der Maus bedeutend stärker entwickelt als beim Menschen), einen gut entwickelten Golgiapparat, reichlich Ribosomen, manchmal fibrilläre Strukturen, die an Fibrillen glatter Muskelzellen erinnern, und als vorstechendstes Charakteristikum die sogenannten Sekretgranula, die meist von einer einfachen Membran und von unterschiedlicher Form und Größe (meist bedeutend größer als Mitochondrien) sind und oft zwischen den Zisternen des endoplasmatischen Retikulum liegen. Im elektronenmikroskopischen Bild sind sie teils von einer homogenen Masse erfüllt, teils enthalten sie feinkörniges Material (Korngröße ca. 40 Å), bisweilen homogene Materialien verschiedener Elektronendichte, bisweilen Kristallstrukturen oder myelinähnliche Membranstrukturen (6). Barajas (4) unterscheidet 90 - 400 mu große Protogranula mit teilweise kristalliner Struktur in Zisternen des Golgiapparates, größere kristalline Protogranula mit einer einfachen Membran in der Umgebung des Golgiapparates, stäbchenförmige kristalline Granula (bis ca. 1 mu Länge), die aus parallelen Bändern von 50 - 100 Å Abstand bestehen, und Granula mit Verlust der kristallinen Struktur.

Chandra (20) gibt an, daß die Membranen des endoplasmatischen Retikulums und die der Granula bisweilen ineinander übergehen, sodaß der Zisterneninhalt in die Matrix der Granula übergeht. Zellen mit viel Granula enthalten selten ein großes Golgisystem (6).

Weiterhin sind die e.Z. erfüllt von Bläschen und Körnchen verschiedener Form.

Die Goormaghtigh'schen Zellen besitzen viele Mitochondrien, reichlich Ribosomen, die oft Rosetten bilden oder den Vasiculae des endoplasmatischen Retikulum (ER) aufgesetzt sind (rauhes ER), das ER selbst ist nicht sehr gut entwikkelt, man findet keine Sekretgranula (9,14,15,16,41,52).

Die G.Z. sind in ein Netzwerk basaler Membranen eingelassen, die Verbindungen zwischen den e.Z. und der Basalmembran der Macula densa (siehe unten) bilden; sie sollen in das Glomerulum eindringen und hier das Mesangium bilden (52).

Die erwähnte Macula densa (MD) (67) ist ein Abschnitt des distalen Tubulus, der regelmäßig an der Kontaktstelle des Tubulus mit dem Gefäßpol des Nierenkörperchens zu finden ist. Die Macula densa - Zellen sind höher und dichter gelagert als die normalen Tubulusepithelzellen, sie haben weniger Mitochondrien, ihr gut entwickelter Golgiapparat liegt teils intranukleär, im Gegensatz zu dem der anderen Tubuluszellen, teils aber auch neben dem Kern (59a). Sie sitzen mit ihrem basalen Labyrinth (membrangebildete Hohlräume) der Basalmembran, die sie von den G.Z. trennt, auf (14,15,16,41,52).

Die e.Z., die G.Z., die MD und vielleicht die Mesangiumzellen im Glomerulum sollen eine funktionelle Einheit bilden, die maßgeblich an der Regulierung der Glomerulumdurchblutung sowie an der Steuerung des arteriellen Blutdrucks im großen Kreislauf beteiligt sein soll.

Das akute Nierenversagen (ANV) wird hauptsächlich durch eine Minderdurchblutung der Niere während eines Kreislaufkollapses, aber auch durch andere renale Minderdurchblutungen hervorgerufen, dessen hervorstechendstes Merkmal

eine Oligurie oder Anurie mit sich rasch entwickelnder Rest-N-Steigerung bis zum Vollbild der Urämie ist (58). Wird die Phase der Anurie überstanden oder durch Dialyse überbrückt, so kann sich die Nierenfunktion wiederherstellen, was meist mit einer Phase ausgeprägter Polyurie beginnt.

Tierversuche haben in Bezug auf dieses Krankheitsbild u.a. folgendes ergeben:

Wird beim Hund der arterielle Druck durch Aderlaß von ca. 120 mmHg auf ca. 50 mmHg gesenkt, so entwickelt sich eine Zentralisation des Kreislaufs mit Minderdurchblutung u.a. der Niere. Die Nierenrinde hält ihre Durchblutung auch im Bereich zwischen 100 und 60 mmHg auf etwa derselben Höhe, erst bei ca. 50 mmHg sinkt im Schock die Durchblutung rapide ab unter Sistieren der Glomerulumfiltration (22,64). Nach 2 h 30 min im Schock beträgt die Durchblutung der Nierenrinde 10 - 15 % des Ausgangswertes. Das Nierenmark dagegen, das sich bei Blutdrucksenkung durch Aortendrosselung druckpassiv verhält, zeigt im Schock durch Aderlaß infolge der Vasokonstriktion schon bei Drucken wenig unter 100 mmHg ein Absinken der Durchblutung auf die Hälfte der bei Aortendrosselung beobachteten Werte, nach 2 h 30 min bei 50 mmHg beträgt die Durchblutung etwa 20 % der Norm (22). Nach diesen Untersuchungen nimmt die Markdurchblutung zunächst schneller als die Rindendurchblutung ab. Die verminderte Markdurchblutung begünstigt aber die Konzentration des Primärharns (und damit die Na-Konzentration) im dünnen Teil der Henle'schen Schleife, im distalen Tubulus rectus und im Interstitium (normalerweise wirkt die Blutströmung im Mark dem Haarnadelgegenstromprinzip entgegen (39)), außerdem mag durch die verminderte Markdurchblutung bei relativ weniger vermindertem Glomerulum-

filtrat die Na-Resorption im distalen Tubulus rectus nicht ausreichend sein, sodaß möglicherweise der von Thurau und Schnermann (62) angegebene Mechanismus (Verminderung oder Aufhören der glomerulären Filtration innerhalb weniger Sekunden, sobald die Na-Konzentration im Bereich der Macula densa nur auf isotome Werte ansteigt), zur Wirkung kommt.

Inwieweit die in Experimenten am Hund gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind, läßt sich nicht sicher entscheiden.

Wenn sich im Verlauf des akuten Nierenversagens der Kreislauf wieder erholt, so kommt es beim Menschen zu einer oft mehrtägigen Phase der Polyurie, die wohl durch eine partielle tubuläre Insuffizienz (symptomatischer Diabetes insipidus renalis) hervorgerufen wird (49). Außerdem spielt wahrscheinlich die Ausschwemmung des Na (Absinken des Na-Gradienten) aus dem Interstitium des Nierenmarkes eine wichtige Rolle.

Unter der Annahme, daß bei der Drosselung der Glomerulumfiltration und bei der darauf folgenden antihypotensiven Gegenregulation die juxtaglomerulären Zellen, vor allem die epitheloiden Zellen eine wichtige Rolle spielen, indem eine Information humoral oder nerval von der Macula densa an die Goormaghtigh'schen Zellen oder die epitheloiden Zellen weitergeleitet werden soll (vor allem denkt man an die Bildung von Renin in den epitheloiden Zellen), erscheint es sinnvoll, die verschiedenen Teile dieses Regulationsapparates beim akuten Nierenversagen zu untersuchen.

Hubmann (42) untersuchte die e.Z. in zehn menschlichen Schocknieren und fand sie in 61,2 $\pm$ 10,6 % der im histologischen Schnittpräparat getroffenen Glomerula gegenüber 62,2 $\pm$ 10,7 % bei Kontrollnieren, er sah nur in einem Fall granulierte e.Z.. Endes und Simársky (30) widersprachen

dem und behaupteten, daß im akuten Nierenversagen die e.Z. eindeutig hypertrophiert, hyperplasiert und hypergranuliert seien. Sie sahen bei Kontrollnieren sehr selten granulierte e.Z. (Untersuchungen an zehn Fällen von ANV, keine Zahlenangaben über Kontrollnieren: "Wir selbst fanden an menschlichen Kontrollen eine Frequenz von etwa 1 %" i.e. granulierte Zellen enthaltende Glomerula).

Die vorliegende Arbeit soll durch vergleichende Untersuchungen an Nieren bei akutem Nierenversagen und Kontrollnieren folgende Fragen klären:

1. Sind bei akuten Nierenversagen die epitheloiden Zellen hyperplasiert oder hypertrophiert im Vergleich zu Kontrollnieren?
2. Sind bei akuten Nierenversagen die epitheloiden Zellen verstärkt granuliert im Vergleich zu Kontrollnieren?

2 Material und Methode

Verwendet wurde Nierengewebe von Individuen, die im akuten Nierenversagen verstorben waren (20 Fälle), als Kontrollmaterial diente histologisch normales Nierengewebe von Individuen, die an anderen Krankheiten verstorben waren (9 Fälle), Operationspräparate (z.B. Beckenniere) mit histologisch normaler Struktur (3 Fälle), sowie eine Nierenbiopsie mit histologisch normaler Struktur.

Klinische und pathologisch-anatomische Befunde zu den verwendeten Fällen finden sich für die 20 Fälle von akutem Nierenversagen in Tabelle 1, für die 13 Kontrollfälle in Tabelle 2.

Die verhältnismäßig geringe Anzahl vor allem der Kontrollfälle erklärt sich daraus, daß sich im Verlauf der Untersuchungen herausstellte - siehe auch die Befunde (1) -, daß nur innerhalb der ersten Stunden nach dem Tode die e.Z. deutlich erkennbar und zu bewerten sind. Später machen autolytische Veränderungen eine sichere Beurteilung unmöglich. Es wurde daher vorwiegend Nierengewebe ausgesucht, das innerhalb von vier Stunden nach dem Tode des Individuums fixiert worden war. Da derartige Präparate schwer erhältlich sind, wurden auch einige später als vier Stunden nach dem Tode fixierte Nierenpräparate untersucht, die verhältnismäßig schwache autolytische Veränderungen zeigten und bei denen die e.Z. noch deutlich erkennbar waren (Zeitangaben finden sich in Tab. 1 und 2).

Das Nierengewebe wurde in 5 %igem Formol fixiert und nach Entwässerung durch eine Alkoholreihe über Methylbenzoat und Benzol in Paraffin eingebettet. Von den Gewebsblöcken (Schnittfläche meist keilförmig von der Rinde zum Mark zulaufend; äußere kapselnahe Begrenzung der

Rinde 1 - 2 cm) wurden 8 - 10 mu dicke Stufenschnitte angefertigt. (Meist 2 Schnitte von jeder Niere). Die Färbung der Schnitte erfolgte nach Goldner (Trichromfärbung).

Die Schnitte wurden auf dem Kreuztisch systematisch durchmustert. Die Bewertung der Gefäßpole und der e.Z. erfolgte dann bei Betrachtung der Präparate mit der Ölimmersion (1:1000).

Ein Schnitt zeigte etwa 400 - 500 angeschnittene Glomerula. Von diesen Glomerula waren etwa 30 (bis 50) direkt am Gefäßpol getroffen. Um vergleichbare Befunde an den verschiedenen Nierenpräparaten erheben zu können, die ja alle in abweichenden Schnittebenen in Bezug auf die Achse der Niere gewonnen (und auch an verschiedenen Stellen des Organs entnommen) waren, benutzte ich folgendes Kriterium der Auswahl:

Gewertet wurde jedes Glomerulum, dessen Gefäßpol so getroffen wurde, daß die Arteriola afferens, die Arteriola efferens oder alle beide beim Durchtritt durch die Bowman'sche Kapsel im Schnitt ein Lumen zeigten. Das Lumen konnte dabei nur als Spalt oder in ganzer Breite dargestellt sein.

An den so ausgewählten Gefäßpolen wurden die e.Z. zur Kategorie "Pol" gezählt, wenn sie im Winkel zwischen der Arteriola afferens und der Arteriola efferens lagen, neben diesen beiden Gefäßen an der Glomerulumkapsel und in der Wandung der Gefäße bis etwa 4 Zelldurchmesser von der Bowman'schen Kapsel entfernt.

Wenn eines der zu- oder abführenden Gefäße mit seinem Lumen im weiteren Verlauf angeschnitten war, wurden die in seiner Wandung liegenden e.Z. zur Kategorie "Gefäß" gezählt, bis zu einer Entfernung, die etwa dem Glomerulumdurchmesser entspricht. (Auf eine Unterscheidung zwischen Arteriola

afferens und Arteriola efferens, die nahe am Glomerulum sehr schwierig ist, wurde verzichtet.)

Nur deutlich erkennbare e.Z. (ovale bis runde Zellen, runder Kern mit feinem Chromatinnetz, randständiger Chromatinanhäufung und deutlichem Nukleolus, feingranuliertes Zytoplasma, evtl. Sekretgranula, perinukleäre Zytoplasmaaufhellung) wurden gezählt und ihre Lage in einer, zwei oder drei (und mehr als drei) Schichten vermerkt. Dies geschah getrennt für die Gefäßpole ("Pol") und die anschließenden Gefäße ("Gefäße").

Außerdem wurde für die nach obigem Modus ausgewählten Glomerula der Granulationsindex nach der von Hartroft (40) angegebenen Methode bestimmt. Und zwar gilt danach der Granulationsindex für je 100 im Schnitt getroffene Glomerula. Hier wurde der Granulationsindex (G.I.) jedoch bezogen auf 100 der ausgewählten Gefäßpole.

Es wurden im allgemeinen 50 Gefäßpole von jeder Niere nach obigem Modus aufgesucht und bewertet.

Von jeder Niere wurden die arithmetischen Mittel der Zahl der e.Z. am Gefäßpol und der Zahl der e.Z. im Gefäß bestimmt. Die Zahl der Gefäßpole mit e.Z. wurde für jede Niere auf je 100 Gefäßpole umgerechnet.

Für die Gruppen Nieren bei ANV - Kontrollnieren wurden die arithmetischen Mittel und die Standardabweichung berechnet für 1. Zahl der e.Z. am Gefäßpol
2. Zahl der e.Z. im Gefäß
3. Zahl der Gefäßpole mit e.Z. pro 100 gewertete Gefäßpole.

In Prozent berechnet wurden ferner für die beiden Gruppen die Anordnung der e.Z. in 1, 2 und 3 oder mehr Schichten.

Da die Präparate, die mir zur Verfügung standen, alle zu verschiedenen Zeiten nach dem Tode entnommen worden waren und einige von ihnen bereits autolytische Veränderungen zeigten, erschien es notwendig, das Verhalten der e.Z. auch im Verlauf der Autolyse zu betrachten.

Die Präparate wurden daher nach der Länge des Zeitraumes, der vom Tode des Individuums bis zur Fixierung des Nierengewebes in Formalin vergangen war, geordnet und systematisch untersucht. Diese Untersuchung wurde an Präparaten von Nieren bei akutem Nierenversagen vorgenommen. Der Vergleich mit Präparaten von Kontrollnieren zeigte keinerlei abweichendes Verhalten. Aufgrund dieser Untersuchung wurde dann die oben erwähnte Auswahl der Nierenpräparate getroffen, in der ich mich bemühte, meine Untersuchungen auf solche Präparate zu stützen, die innerhalb der ersten vier Stunden nach dem Tode fixiert worden waren.

Tabelle 1 (Nieren bei akutem Nierenversagen)

Sekt.Nr. wann fixiert	Alter Geschl.	Klin. u. path.-anat. Diagnose	Körper-gewicht kg	Nieren-gewicht g
789/66 10 min post m.	21 m	Akutes Nierenversagen (ANV) bei ungeklärtem hochfieberhaftem Infekt	97	li 270
504/66 5 - 10 min	20 m	ANV nach Verbrenn. 2. Gr. re. O'schenkel. Hämorrh. Purpura b. Verdacht auf Penicillinallergie		li 180
795/65 2 h		ANV nach Crush durch Arbeitsunfall		li 290
Fischer, Karl 2 h	38 m	ANV nach Verkehrsunfall	77	zus. 400
563/66 2 1/2 h	53 m	ANV nach Ösophagusvarizenblutung bei Leberzirrhose		
653/65 3 h	49 w	ANV bei blutendem Magenulcus. Zust. nach Shuntop. bei atroph. Leberzi. Diabetes mellitus	64	re 170 li 170
135/65 3 h	44 m	ANV sog. osmotische Nephrose	75	zus. 450
306/62 ca. 3 h	59 m	ANV nach Verkehrsunfall, Schock, Gefäßzerreißung Oberschenkel links		zus. 430
4/65 4 h	56 m	ANV nach tox. Hepatose durch Medikamentenabusus, Coma hepaticum, Diabetes mellitus	73,7	zus. 340
597/64 4 h	75 m	ANV b. Prostata-Ca, Zust. nach Sectio alta, doppelte Harnblasenfistel, Peritonitis im "Douglas", herdf. Myokarditis	71,8	zus.

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Sekt.Nr. wann fixiert	Alter Geschl.	Klin. u. path.-anat. Diagnose	Körpergewicht kg	Nierengewicht g
860/66 4 h	58 m	ANV bei Hämangioendotheliom, Metastasen in Leber u. Pleura, Verblutung in Bauch u. Thorax		zus. 415
596/66 5 h	32 w	ANV bei Tu cerebri re, Zust. nach rezenter HirnOp. Atemlähmung, Herzversagen	60	re 100 li 160
739/65 5 h	18 w	ANV bei Coma diabeticum mit Kreislaufkollaps		li 130 re 110
188/65 6 h	55 m	ANV durch Kreislaufkollaps 3 Tage nach Strumektomie	69,5	re 255 li 245
808/66 einige min	68 w	ANV bei hochfieberhaftem Infekt, Kollagenose, postnekrotische Leberzirrhose	63	li 130
102/67 5 h	51 m	ANV nach Op einer Narbenhernie, Magenatonie, paralytischer Ileus	75	re 190 li 180
462/67 5 h	42 w	ANV bei irreversiblem Kreislaufvers. bei Op nach Wertheim, 1 Tag Anurie	73	re 140 li 140
535/67 2 1/2 h	73 m	ANV nach rezidivierendem Erbrechen, 3 d Anurie, Harnstoff 450 mg%		li 200
789/66 2 h	21 m	ANV bei akuter Pyelonephritis, schweres akutes Lungenödem, Stauungsleber, Stauungsmilz	97	li 270
510/67 20 min	36 w	ANV nach Seifenabort mit Endotoxinschock, 2 d Anurie, Rest-N 107		

Tabelle 2 (Kontrollnieren)

Sekt.Nr. wann fixiert	Alter Geschl.	Klin. u. path.-anat. Diagnose	Körper-gewicht kg	Nieren-gewicht g
65/11/999 wenige min	w	Operationspräparat histologisch normale Niere		
A101/60 2 h	12 w	Enzephalitis, fulminante Lungenembolie		zus. 210
18/66 3 h	51 w	MagenCa, primäres LeberCa, Hämosiderose, prerenal failure, histol. normale Niere	62	li 150 re 160
A94/64 ca. 5 h	56 m	Kreislaufkollaps nach Herzinfarkt, schwere akute Stauungsleber		zus. 300
K7155/66 Op Präp.	37 w	Operationspräparat: normales Nierengewebe mit einigen Rundzellinfiltr. im Nierenbecken		
66/06/394 Op Präp.	34 m	Operationspräparat: Beckenniere, normales Nierengewebe, Präparat mechanisch alteriert		
2134/62 Biopsie	40 w	Hyperthyreose (mit Favistan behandelt), Volhard bis 1016, GFR RPF vermind., histol. normale Niere		
A84/64 nach 4 h	37 m	Hirntumor: Glioblastom normales Nierengewebe		zus. 220
22/58 nach 4 h		M. Kahler, histol. normale Niere		
A112/62 nach 4 h	45 w	Akuter Herztod nach Strumaresektion (Kolloidstruma) normales Nierengewebe		110 u. 100

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Sekt.Nr. wann fixiert	Alter Geschl.	Klin. u. path.-anat. Diagnose	Körper-gewicht kg	Nieren-gewicht g
379/59 nach 4 h		normales Nierengewebe		
463/60 nach 4 h	65 w	Sprunggelenkfraktur, fulminante Lungenembolie, normales Nierengewebe		170 u. 175
160/61 nach 4 h	22 m	Miliartuberkulose normales Nierengewebe		180 u. 160

3 Befunde

3,1 Veränderungen an den e.Z. durch Autolyse

Die Biopsien histologisch normaler Nieren, die mir zur Verfügung standen, zeigten den juxtaglomerulären Apparat in seiner oben beschriebenen Anordnung und Gestalt: in der Wandung der Arteriola afferens liegen die ovalen bis runden e.Z., mit rundem Kern, der ein feines Chromatinnetz, randständige Chromatinanhäufung und einen deutlichen Nukleolus zeigt, mit feingranuliertem Zytoplasma (diese Granulierung ist nicht zu verwechseln mit den größeren sogenannten Sekretgranula!), das perinukleär aufgehellt sein kann. Selten finden sich Vakuolen im Zytoplasma. In wechselnder Anzahl finden sich e.Z., die mit Fuchsin deutlich rot gefärbte, sogenannte Sekretgranula enthalten. Am selben Gefäßpol können granulierte und nicht granulierte e.Z. zu finden sein.

Operationspräparate (Beckennieren, Polresektion) zeigten das gleiche Bild. Ohne deutliche morphologische Veränderungen waren auch Präparate, die bis zu zwei Stunden post mortem fixiert worden waren.

Nach drei Stunden treten häufiger Vakuolen in den Zellen auf, die Kerne zeigen teils Zeichen einer Pyknose, teils einer Karyorhexis. Die sogenannten Sekretgranula sind dagegen auch hier noch kräftig gefärbt, deutlich zu erkennen.

Nach vier Stunden zeigen die e.Z. einige Veränderungen, die eine Unterscheidung von den Goormaghtigh'schen Zellen oder auch von Muskelzellen bisweilen sehr schwierig werden läßt. Das Zytoplasma wird teils dichter, teils treten in ihm häufiger Vakuolen auf, die die e.Z. dem Aussehen nach Fettzellen durchaus ähnlich sein lassen können. Das zwi-

schen den Vakuolen stehende Plasma ist dicht. Mit Zunahme des Intervalls zwischen Tod und Nierenentnahme (und Fixation) sind die Zellkerne immer häufiger pyknotisch oder zeigen karyorhektische Veränderungen, verlieren ihre runde Form und sind schließlich nur noch mit Mühe als Zellkerne von e.Z. zu identifizieren, bis auch dies nicht mehr möglich ist. Dies alles gilt nur für einen Teil der e.Z., der Rest zeigt wenig oder keine Veränderungen. Häufig ist die ganze Wandung der Vasa afferentia und efferentia im nach Goldner gefärbten Schnitt leuchtend rot gefärbt.

Nach fünf Stunden sind die Zellgrenzen der e.Z. verwischt, das Gefüge der Zellen löst sich auf, sodaß eindeutige Lagebeziehungen nicht mehr festzustellen sind. Die Granula sind meist wie zusammengeflossen und erscheinen auch im ganzen spärlicher. Die Vakuolen werden größer, die Zellkerne immer öfter stark pyknotisch.

Sechs Stunden post mortem sieht man nur noch vereinzelt deutliche e.Z., die meisten Zellen, die man ihrer Lage nach als e.Z. ansprechen müßte, haben jetzt einen kleinen pyknotischen Kern, große Vakuolen, keine "Sekretgranula", kein erkennbares feinkörniges Zytoplasma, sodaß sie nicht mehr sicher als e.Z. gewertet werden können.

So verringert sich die Zahl der charakteristischen e.Z. infolge autolytischer Vorgänge, die den juxtaglomerulären Apparat innerhalb weniger Stunden nach dem Tode im Aufbau völlig verändern.

3,2 Das Verhalten der sogenannten Sekretgranula

Der Granulationsindex ist für jede Niere in Tab. 3 und 4

angegeben.

Im Verlauf der Stunden nach dem Tode ändert sich die Granulierung der e.Z. anscheinend in der Weise, daß für den Wert des G.I. in den ersten vier Stunden ein Anstieg zu verzeichnen ist. Die höchsten Werte finden sich etwa 4 h post mortem. Danach fällt der G.I. steil ab, sodaß in 6 h post mortem fixierten Präparaten praktisch nie granulierte Zellen zu finden sind. Ein unterschiedliches Verhalten von Nieren bei ANV und Kontrollnieren konnte ich dabei nicht feststellen. Im Diagramm 1 sind die Granulationsindices in ihrer Abhängigkeit von dem Zeitpunkt der Fixation für alle untersuchten Nieren dargestellt.

3,3 Häufigkeit der e.Z. am Gefäßpol

Bei den Kontrollnieren fand ich in 95,2 ± 3,73 % der Gefäßpole e.Z. (entweder am Gefäßpol selbst oder im zu- oder abführenden Gefäß). Bei den Nieren bei ANV betrug der Prozentsatz 93,5 ± 3,95 %. Die Einzelwerte von jeder untersuchten Niere finden sich in Tab. 3 und 4 in der vierten Spalte (e.Z. am Pol in ... %).

3,4 Zahl der e.Z. am Gefäßpol

Im Mittel fand ich an den angeschnittenen Gefäßpolen bei den Kontrollnieren:

6,2 ± 1,38 e.Z. direkt am Gefäßpol,
5,3 ± 1,51 e.Z. im Gefäß,

bei den Nieren bei ANV:

6,3 ± 1,6 e.Z. direkt am Gefäßpol,
6,4 ± 2,04 e.Z. im Gefäß.

Die Mittelwerte von jeder Niere finden sich in Tab. 3 und 4. Die Diagramme 2 und 3 geben eine graphische Darstellung der ermittelten Werte.

3,5 Lage der e.Z. in Schichten

Einschichtig war die Anordnung der e.Z.

bei den Kontrollnieren in 58,3 ± 17 %
bei den Nieren bei ANV in 48,6 ± 16 %

zweischichtig

bei den Kontrollnieren in 22,1 ± 11 %
bei den Nieren bei ANV in 32,6 ± 13 %

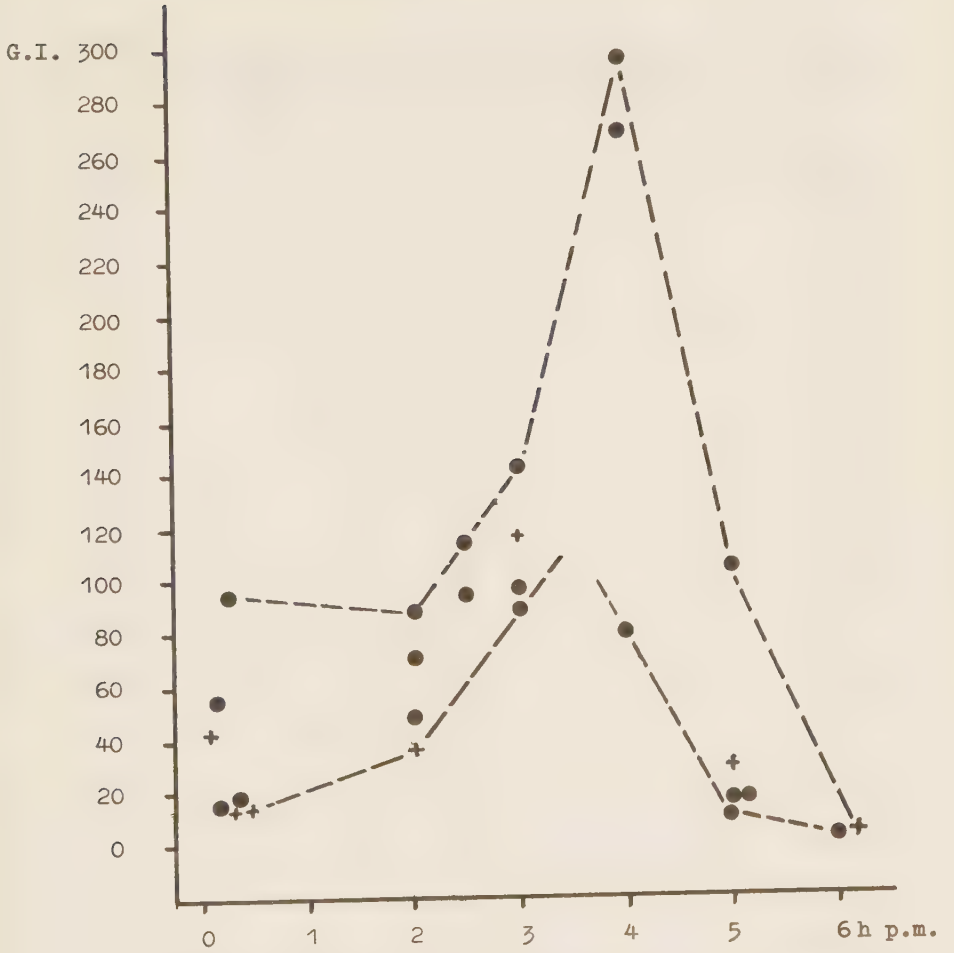
dreischichtig

bei den Kontrollnieren in 15,3 ± 8 %
bei den Nieren bei ANV in 13,3 ± 7 %

Einzelwerte für jede Niere finden sich in den letzten drei Spalten von Tab. 3 und 4.

Diagramm 1

Der Granulationsindex im Verlauf der Autolyse



Erklärung: Abszisse = Zeit (in Stunden), die vom Tode des Individuums bis zur Fixierung der Niere vergangen war.

Ordinate = Granulationsindex nach Hartroft.

Punkte = Nieren bei akutem Nierenversagen.

Kreuze = Kontrollnieren.

Die gestrichelte Linie umgrenzt den Bereicht, in dem sich die Werte des G.I. bewegen.

Tabelle 3 (Nieren bei akutem Nierenversagen)

Befunde

Sekt.Nr. wann fixiert	G.I.	n = gezählte Gefäßpole	e.Z.am Pol in ... %	e.Z. am Pol	e.Z. im Gefäß	Lage der e.Z. in ein Schichten	zwei	drei
789/66 10 min	17	47	100	9,9	10,6	10	23	14
504/66 5-10min	54	49	98	6,32	7,8	22	21	5
795/65 2 h	48	46	96	4,43	6,8	37	7	0
Fischer, K. 2 h	87	47	90	3,96	7,0	39	3	0
563/66 2 1/2 h	114	49	91	7,69	5,5	20	19	6
653/65 3 h	142	50	98	7,44	9,1	21	21	7
135/65 3 h	87	48	88	6,14	7,1	25	12	6
306/62 ca. 3 h	95	43	93	6,95	4,1	18	15	7
4/65 4 h	296	48	88	4,02	5,5	30	7	6
597/64 4 h	270	29	93	6,9	9,0	13	9	5
860/66 4 h	80	50	92	5,1	4,3	31	13	4
596/66 5 h	10	50	89	6,72	5,0	18	20	7
739/65 5 h	104	23	95	8,21	6,6	6	14	2
188/65 6 h	0	45	93	3,36	-	39	3	0
808/66 min	94	50	96	7,36	6,0	17	22	9
102/67 5 h	16	50	100	7,0	6,0	25	13	12
462/67 5 h	16	50	92	6,68	9,0	22	16	8

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Befunde

Sekt.Nr. wann fixiert	G.I.	n = gezählte Gefäßpole	e.Z.am Pol in ... %	e.Z. am Pol	e.Z. im Gefäß	Lage der e.Z. in ein Schichten	zwei	drei
535/67 2 1/2 h	94	50	98	6,01	6,0	31	12	6
789/66 2 h	70	50	88	6,42	5,5	20	17	7
510/67 20 min	18	50	92	5,56	4,5	25	14	7

Tabelle 4 (Kontrollnieren)

Befunde

Sekt.Nr. wann fixiert	G.I.	n = gezählte Gefäßpole	e.Z.am Pol in ... %	e.Z. am Pol	e.Z. im Gefäß	Lage der e.Z. in ein	zwei Schichten	drei
65/11/999 min	14	46	98	7,2	6,0	18	13	14
A101/60 2 h	38,2	30	97	5,3	7,0	18	7	5
18/66 3 h	116	50	94	5,44	4,2	31	8	8
A94/64 ca. 5 h	28	49	98	6,9	6,0	21	18	9
K7155/66 min	14	50	94	7,2	6,0	22	15	10
66/06/393 Op Präp.	-	50	98	8,0	7,3	19	16	14
2134/62 Biopsie	41	50	94	6,34	4,5	15	21	10
A84/64	-	54	98	5,69	7,29	43	5	5
22/58	-	40	91	3,88	2,7	31	5	1
A 112/62	-	50	100	7,9	5,1	36	10	4
379/59	-	17	94	7,1	3,25	11	3	2
463/60	-	50	96	5,6	5,3	36	9	3
160/61	-	50	88	3,75	3,8	38	1	6

Diagramme 2 und 3

Die Ergebnisse der Zellzählung

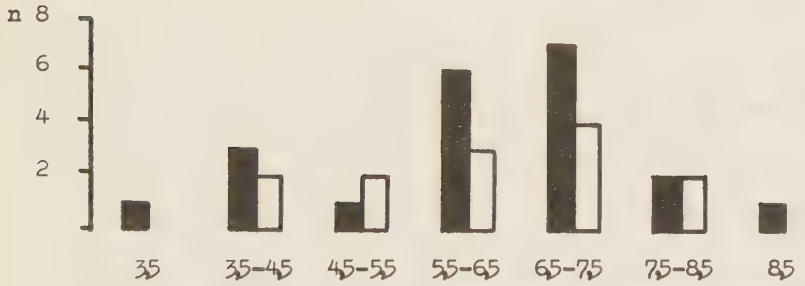


Diagramm 2 Zahl der e.Z. am Gefäßpol

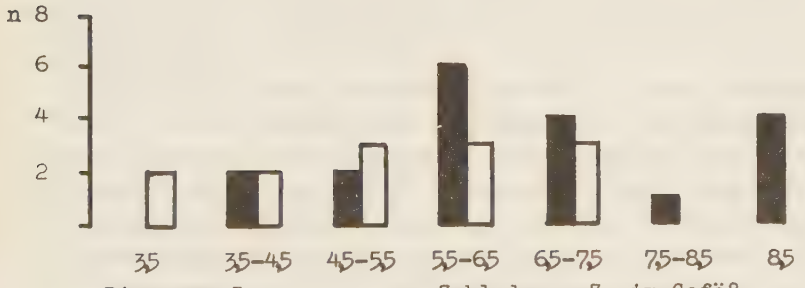


Diagramm 3 Zahl der e.Z. im Gefäß

Erklärung: Die Nieren sind nach der durchschnittlichen Anzahl der e.Z. am Gefäßpol in Gruppen (weniger als 35 e.Z., 35-45 e.Z. usw.) angeordnet. Am linken Rand ist mit "n" die Zahl der Nieren angegeben, die in jeder der Wertegruppen anzutreffen waren.

Schwarze Blöcke = Nieren bei akutem Nierenversagen

Weiße Blöcke = Kontrollnieren

4 Diskussion der Befunde

4,1 Zur Morphologie

Die Befunde von Rosenbauer (56) über den juxtaglomerulären Apparat in der Mäuseniere ließen sich aufgrund der vorliegenden Untersuchungen insofern bestätigen, als sich auch an menschlichen Nieren e.Z. zwar vorwiegend am Gefäßpol, aber auch weiter entfernt davon in der Wand der afferenten Arteriole, bisweilen auch in der Wandung der Arteria corticalis radiata finden. Obwohl nach Clara (21) e.Z. ein charakteristisches Element der terminalen Strombahn sind und das Gefäß dort, wo sich e.Z. finden, eine reiche Ausstattung mit perivaskulären Nervengeflechten zeigt (3,21), die eine mechanische und/oder sekretorische Funktion wahrscheinlich machen, so zweifelt man bei der Untersuchung der e.Z. in der menschlichen Niere doch sehr an einer mechanischen Funktion, denn die e.Z. zeigen eine auffallend lockere Gruppierung, sie befinden sich manchmal rings um das afferente (selten auch efferente) Gefäß, manchmal nur auf einer Seite, nehmen in wechselndem Ausmaße die Stelle der glatten Muskelzellen in der Wandung ein. Völlig von einem der beiden Gefäße getrennte e.Z. habe ich nicht gefunden. Manchmal fällt es schwer, die e.Z. von glatten Muskelzellen abzugrenzen, sodaß man an Übergangsformen zwischen diesen beiden Zellarten denken muß. Dunihue und Boldosser (27) konnten solche Übergangsformen im Elektronenmikroskop an der Katzenniere zeigen, wenn die Tiere lange unter Mineralocorticoidmangel gehalten wurden; es treten dann in den glatten Muskelzellen Granula auf, während noch Muskelfibrillen zu sehen sind.

4,2 Die sogenannten Sekretgranula

Im Gegensatz zu Hubmann (42), der granulierte e.Z. nur in einem Fall, Endes und Simársky (30), die bei Kontrollen nur selten granulierte e.Z. sahen sowie einigen anderen Untersuchern (2,14,17,38) fand ich granulierte e.Z. in jeder der untersuchten menschlichen Niere, in Kontrollnieren und Nieren bei ANV, sofern sie innerhalb der ersten vier Stunden nach dem Tode fixiert worden war. Das Ausmaß der lichtmikroskopisch erfaßbaren Zellgranulierung, ausgedrückt durch den G.I., ändert sich im Verlauf der Stunden nach dem Tode (siehe Diagramm 1). Das im wesentlichen gleichartige Verhalten der Granula bei Nieren bei ANV und Kontrollnieren im Verlauf der Autolyse (Diagramm 1) deutet darauf hin, daß die Granula bei beiden Gruppen gleich häufig und zahlreich sind. Das steht im Widerspruch zu den Angaben von Endes und Simársky (30), die bei Nieren bei ANV Hypergranulierung feststellten, allerdings über Kontrollnieren keine genauen Angaben machen.

Das Verhalten der fuchsinophilen Granula im Verlauf der Autolyse läßt daran denken, daß es sich um unspezifische Eiweißkoazervate handelt, die sich während der Autolyse bilden und dann weiter enzymatisch abgebaut werden. Es erscheint jedenfalls wenig wahrscheinlich, daß sich Stunden nach dem Tode Strukturen mit spezifischer Funktion echt vermehren. Es ist daher fraglich, ob diese lichtmikroskopisch sichtbaren Granula immer identisch sind mit den elektronenmikroskopisch dargestellten, und ob Präparate, die einige Stunden nach dem Tode fixiert werden, wie das ja bei menschlichen Nieren zwangsläufig meist der Fall ist für quantitative Untersuchungen an den Granula der e.Z. geeignet sind.

Schon von Schumacher (60) berichtet über die sehr große

Empfindlichkeit des Zytoplasmas der e.Z. was Fixierung anlangt; nur bei sehr guter Konservierung zeige es seine normale Beschaffenheit. Caesar (18) kommt aufgrund elektronenmikroskopischer Untersuchungen über den Verlauf der Autolyse bei der Mäuseniere zum Schluß, daß intravitale Strukturen wiedergebende elektronenmikroskopische Befunde nur an Material erhoben werden können, welches innerhalb der ersten halben Stunde nach dem Individualtod fixiert wird.

Einige Autoren (Fisher 34, Fisher, Perez-Stalde u. Pardo 35, Lee, Hurley u. Hopper 47) glauben, daß es sich bei den Granula der e.Z. um Lysosomen handelt. In der Tat bestehen einige äußerliche Ähnlichkeiten zwischen den 1955 von de Duve (28) als Struktureinheit postulierten und später häufig beschriebenen und untersuchten Lysosomen (siehe 50,51, 66) und den elektronenmikroskopisch dargestellten Granula (3,4,5,9,13,14,15,16,20,41,52,55,61). Sieseien hier ohne Stellungnahme angeführt: Lysosomen zeigen eine deutliche Autofluoreszenz und nehmen leicht fluoreszierende Farbstoffe auf (66), auch die Granula der e.Z. lassen sich z.B. mit dem Fluoreszenzfarbstoff Thioflavin T gut anfärben. Dem Nachweis von Thoriumdioxyd in den Granula der e.Z. nach i.v. Injektion von Thorothrast (27) steht die Speicherung von Thoriumdioxyd in den Lysosomen gegenüber (56). Lysosomen haben meist eine einfache äußere Membran, enthalten kleine Vesikel, gelegentlich zeigen sie Myelinfiguren, ihre Imprägnierung mit OsO_4 ist ungleichmäßig (18,51,66). Ähnliche Befunde wurden an den Granula der e.Z. erhoben. Lysosomen treten rasch auf (51), bilden sich dabei wahrscheinlich aus Vesikeln des Golgiapparates oder des endoplasmatischen Retikulums (66) und verschwinden rasch wieder (51). Nach Barajas und Latta (6) haben auch die Granula in den e.Z. eine einfache Membran, einen teils homogenen teils kristallinen Inhalt, zeigen gelegentlich myelinähnliche Figuren, feine dichte Partikel. Zellen mit vielen Granula

haben selten ein großes Golgisystem. Caesar (18) allerdings fand in den Tubuluszellen der Maus nach verschieden langer (30 min, 2 h, 6 h) Autolyse keine Vermehrung, aber nach 6 h ein Verschwinden der Lysosomen. Er macht keine Angaben über die e.Z. am Gefäßpol des Nierenkörperchens.

Die Ansicht, daß die Granula in den e.Z. Renin darstellen oder enthalten, ist von verschiedenen Seiten angezweifelt worden, z.B. fand Endes (33) im Nierenextrakt neugeborener Ratten, die histologisch keine granulierten e.Z. haben, eine dem Renin ähnliche Pressoraktivität. Ähnlich wurde eine relativ hohe "Reninaktivität" in den Nieren von Meerschweinchen nachgewiesen (59), bei denen elektronenmikroskopisch jedoch nur vereinzelte Granula in den juxtaglomerulären Zellen gefunden werden (17). Darüber hinaus erwiesen sich die lichtmikroskopisch erkennbaren granulären Zelleinschlüsse in den e.Z. menschlicher Nieren bei elektronenoptischer Untersuchung zum Teil als Lipofuscin oder lipofuscinartige Strukturen (7,12,35). Das beweist allerdings nicht, ob die typischen sogenannten Sekretgranula, wenn sie vorhanden sind, nicht doch Renin oder ein ähnliches proteolytisches Ferment enthalten.

4,3 Zahl, Häufigkeit und Verteilung der e.Z.

Im Gegensatz zu Hubmann (42), der e.Z. in 61,2 % (Nieren bei ANV) bzw. 62,2 % (Kontrollnieren) der angeschnittenen Glomerula beschrieb, fand ich e.Z. in 93,5 $\pm$ 3,95 % (Nieren bei ANV) bzw. 95,2 $\pm$ 3,73 % (Kontrollnieren) der definiert getroffenen Glomerula. Dies ist sicher durch die angewandte Methode erklärlich, da nur einwandfreie Anschnitte des Geäßpols bewertet wurden. Da aber auch dabei nur ein Schnitt

durch den Gefäßpol gelegt wurde, konnten nur wenige e.Z. des ganzen juxtaglomerulären Apparates erfaßt worden sein. Nach Biava und West (7) findet man pro Gefäßpol im ganzen etwa 80 bis 110 e.Z.. Auf Einzelschnitten fanden sie wenig, bis 12 oder 25 e.Z., was mit meinen Befunden übereinstimmt. Wenn man außerdem berücksichtigt, daß die e.Z. zum Gefäß exzentrisch liegen, und zwar nach Biava und West (7) zur Macula densa hin gerichtet, ist es erklärlich, daß sich auch bei Schnitten genau durch den Gefäßpol in etwa 5 % keine e.Z. finden. Wahrscheinlich ist also, daß praktisch alle Glomerula am Gefäßpol selbst oder den zuführenden Gefäßen e.Z. enthalten. Ein Unterschied zwischen Nieren bei ANV und Kontrollnieren besteht dabei nach meinen Befunden nicht. Auch Hubmann (42) konnte im Gegensatz zu Endes und Simársky (30) keinen Unterschied in der Häufigkeit der e.Z. bei Nieren bei ANV und Kontrollnieren feststellen.

Endes und Simársky (30) berichten auch über Vermehrung und Vergrößerung der e.Z. bei Nieren bei ANV, was im Gegensatz zu meinen Befunden steht. Ich fand bei Kontrollnieren im Mittel 6,2 $\pm$ 1,38 e.Z. direkt am Gefäßpol, 5,3 $\pm$ 1,51 e.Z. im Gefäß, bei Nieren bei ANV im Mittel 6,3 $\pm$ 1,6 e.Z. direkt am Gefäßpol, 6,4 $\pm$ 2,04 e.Z. im Gefäß. Ein Unterschied ist dabei nicht festzustellen. Ebenso was die Anordnung der e.Z. in mehreren Schichten betrifft, konnte ich keinen nennenswerten Unterschied zwischen Kontrollnieren und Nieren bei ANV feststellen.

5 Zusammenfassung

Aufgrund vergleichender histologischer Untersuchungen an 20 Nieren bei ANV und 13 Kontrollnieren vom Menschen komme ich zu dem Ergebnis, daß die e.Z. am Gefäßpol des Nierenkörperchens bei Nieren bei ANV hinsichtlich Häufigkeit, Anzahl und Verteilung keine Unterschiede zu normalen Kontrollnieren aufweisen. Der Gehalt an lichtmikroskopisch nachweisbaren fuchsinophilen granulären Einschlüssen im Zytoplasma der e.Z. ändert sich im Zeitraum zwischen Tod und Fixierung des Nierengewebes in beiden Untersuchungsgruppen in gleicher Weise. Dieser Befund wird auf Veränderungen des Zytoplasmas im Verlauf der Autolyse zurückgeführt. Es läßt sich somit anhand lichtmikroskopischer Untersuchungen von Autopsiematerial kein Unterschied in der Granulierung der e.Z. von Nieren mit bis zum Tode normaler Funktion und von Nieren bei ANV feststellen.

6 Literaturverzeichnis

1) G.Adebahr: Die Niere bei Gehirnschäden infolge Barbituratvergiftung und Schädeltrauma.
Arch. Toxikol. 19,169,(1961)

2) H.Ajzen, J.L.Simmons u. J.W.Woods: Renal vein renin and juxtaglomerular activity in sodium-depleted subjects.
Circulation Res. 17,130-134,(1965)

3) Luciano Barajas: The innervation of the juxtaglomerular apparatus. An electron microscopic study of the innervation of the glomerular arterioles.
Lab. Invest. 13,916-929,(1964)

4) L.Barajas: The development and ultrastructure of the juxtaglomerular cell granule.
J.Ultrastruct.Res. 15,400-413,(1966)

5) L.Barajas u. H.Latta: A three dimensional study of the juxtaglomerular apparatur in the rat: light and electron microscopic abservations.
Lab. Invest. 12,257,(1963)

6) L.Barajas u. H.Latta: The juxtaglomerular apparatus in adrenalectomized rats. Light and electron microscopic observations.
Lab. Invest. 12,1046-1059,(1963)

7) C.G.Biava u. M.West: Juxtaglomerular cells in normal human individues.
Amer. J. Path. 49,679-721,(1966)

8) A.Bohle: Zur Morphologie der Niere beim akuten Nierenversagen, in: Akutes Nierenversagen.
Hrsg. von H.Sarre u. K.Rother, Stuttgart, 1962

9) A.Bohle: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Struktur des Gefäßpols der Niere.
Verh. dtsch. Ges. Path. 43,219-225,(1959)

10) A.Bohle, Ch.Herfarth u. H.J.Krecke: Beitrag zur Morphologie der Niere beim akuten Nierenversagen.
Klin. Wschr. 38,4,152-164,(1960)

11) A.Bohle, J.Jahnecke u. A.Rauscher: Vergleichend histometrische Untersuchungen an bioptisch und autoptisch gewonnenem Nierengewebe mit normaler Funktion und bei akutem Nierenversagen.
Klin. Wschr. 42,1,1-12,(1964)

12) A.Bohle u. H.Sitte: Der juxtaglomeruläre Apparat der Niere, in: H.P.Wolff u. F.Krück: Aktuelle Probleme der Nephrologie
Springer (1966)

13) H.Braunsteiner, K.Fellinger u. F.Pakesch: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an juxtaglomerulären Zellen
Klin. Wschr. 34, 375-378,(1956)

14) O.Bucher u. E.Reale: Zur elektronenmikroskopischen Untersuchung der juxtaglomerulären Spezialeinrichtungen der Niere, I: Z.Zellforsch. 54,167-181,(1961)
II: Z.mikrosk.anat.Forsch. 67,514,(1961)
III: Die epitheloiden Zellen der Arteriola afferens. Z.Zellforsch. 56,344,(1962)
IV: Z.Anat.Entw.ges. 123,206-220,(1962)

15) O.Bucher u. B.Riedel: Der juxtaglomeruläre Apparat der Niere
Hippokrates (Stuttgart) 36,857,(1965)

16) O.Bucher u. B.Riedel: L'appareil juxtaglomerulaire du rein
Bull.Ass.Anat.(Anat) 130,43-77,(1966)

17) O.Bucher u. B.Riedel: Die Ultrastruktur des juxtaglomerulären Apparates des Meerschweinchens.
Z.Zellforsch. 79,244-258,(1967)

18) Rudolf Caesar: Prinzipien des morphischen Ablaufs einer Zellschädigung an verschiedenen Zelltypen.
Habil.Schr.Tübingen 1963

19) S.Chandra et al.: Separation of renal pressor activity by ultracentrifugation.
Lab.Invest. 13,1192-1197,(1964)

20) S.Chandra et al.: Genesis of juxtaglomerular cell granules. A physiologic, light and electron microscopic study concerning experimental hypertension. Lab.Invest. 14,1834-1847,(1965)

21) M.Clara: Über die Morphologie der epitheloiden Zellen in der terminalen Strombahn. Acta Neurovegetativa, XIV,3 (1956)

22) P.Deetjen: Intrarenale Haemodynamik im haemorrhagischen Schock, in H.Sarre u. K.Rother: Akutes Nierenversagen, Stuttgart, 1962

23) I.Dévenyi et al.: Das Verhalten der granulierten Zellen des juxtaglomerulären Apparates nach uni- und bilateraler Inkapsulation der Niere. Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak 247,445-451, (1961)

24) I.Dévényi et al.: Enzymhistochemische und histologische Untersuchungen am Nierenautotransplantat der Ratte zur Frage der Abhängigkeit der Aktivität des juxtaglomerulären Zellapparates von der Nierenfunktion. Virchows Arch.path.Anat. 338,315-318,(1965)

25) F.H.Dunihue: The effect of bilateral adrenalectomy on the juxtaglomerular apparatus Anat.Rec. 96,536,(1946)

26) F.W.Dunihue u. B.van Robertson: The effect of desoxycorticosterone acetate and of sodium on the juxtaglomerular apparatus. Endocrinology (Springfield III) 61,293,(1957)

27) F.W.Dunihue u. W.G.Boldosser: Observations on the similarity of mesangial to juxtaglomerular cells. Lab.Invest. 12,1228-1240,(1963)

28) de Duve et al.: Tissue fraction studies, VI Intracellular distribution patterns of enzymes in ratliver tissue. Biochem. J. 60,604-617,(1955)

29) R.Edelman u. P.M.Hartroft: Localisation of renin in juxtaglomerular cells of rabbit and dog through the use of the fluorescent antibody technique.
Circulation Res. 9,1069,(1961)

30) P.Endes u. J.Simársky: Die Veränderungen der juxtaglomerulären Zellen in der menschlichen Schockniere
Virchows Arch.path.Anat. 336,33,(1962)

31) P.Endes et al.: Über die Rolle der juxtaglomerulären granulierten Zellen in der Autoregulation des Nierenkreislaufs.
Z.ges.exp.Mes. 138,271-276,(1964)

32) P.Endes et al.: Das Verhalten der granulierten Zellen des juxtaglomerulären Apparates im transplantierten Nierengewebe.
Virchows Arch.path.Anat. 336,485-488,(1963)

33) P.Endes et al.: Pressor effect of kidney extracts and their relationship to the juxtaglomerular granular cells.
Acta Physiol.Acad.Sci.Hungaricae 27,4,349-351,(1965)

34) E.R.Fisher: Lysosomal nature of juxtaglomerular granules.
Science 152,1752,(1966)

35) E.R.Fisher, E.Perez-Stalde u. V.Pardo: Ultrastructural studies in hypertension. I. Comparison of renal vascular and juxtaglomerular cell alterations in essential and renal hypertension in man.
Lab.Invest. 15,1409,(1966)

36) B.Goldfarb u. L.Tobian: Effect of high oxygen concentrations on erythropoetin and the renal juxtaglomerular cell.
Proc.Soc.Exp.Biol.(N.Y.) 113,35-36,(1963)

37) N.Goormaghtigh: Les segments neuro-myo-arteriels juxtaglomérulaires du rein.
Arch.Biol.(Paris) 43,575-591,(1932)

38) N.Goormaghtigh: The renal arteriolar changes in the anuric crush syndrome.
Amer. J.Path. 23, 513,(1947)

39) O.Harth u. W.Kreienberg: Harnbereitung und Harnausscheidung, in Landois-Rosemann, Lhb.der Physiol., Berlin-München 1960

40) P.M.Hartroft u.W.S.Hartroft: Studies on juxtaglomerular cells, I. Variations produced by sodium and desoxycorticosterone acetate.
J.exp.Med. 97,415,(1953)

41) P.Y.Hatt, M.Durand u. G.Berjal: L'appareil juxtaglomérulaire du rein et la zone glomériuleé de la corticosurréale dans l'hypertension expérimentale du rat. Etude aux microscopes optique et électronique. "Acquisitions Médicales Récentes", Journées médicales annuelles de Broussais.la Charité, Paris 1964

42) Hubmann: Über das Verhalten der juxtaglomerulären Zellen im Kreislaufkollaps.
Zb.allg.Path.path.Anat. 99,500,(1959)

43) A.Jaroff et al.: Pathogenesis of experimental shock. IV. Studies of lysosomes in normal and tolerant animals subjected to tethal trauma and endotoxaemia.
J.Exp.Med. 116,451-466,(1962)

44) Rolf Köster: Morphologische und statistische Untersuchungen über das Vorkommen von epitheloiden Zellen in den Vasa afferentia der Nieren normotoner und hypotoner Menschen unter Berücksichtigung ihrer Beziehungen zu den Becher'schen Zellen.
Diss. Heidelberg, 1955

45) Helmut Koch: Beitrag zur Architektur des Gefäßpols der Nierenkörperchen des Menschen bei Normotonie, essentieller und renaler Hypertonie (Untersuchungen an Serienschnitten.
Diss. Heidelberg, 1956

46) A.Latta u. A.B.Mannsbach: The juxtaglomerular apparatus as studied electron microscopally.
J.Ultrastr.Res. 6,547-561,(1962)

47) J.S.Lee, S.Hurley u. J.Hopper: JGA granular cells (Mouse); ultrastructural histochemistry and morphology of granules.
Fe.Proc. 24,434,(1965)

48) Gerhart Mappes: Morphologische und statische Untersuchungen über die epitheloiden Zellen der Vasa afferentia in der Rattenniere.
Diss. Heidelberg, 1954

49) D.P.Mertz u. H.Sarre: Zur Genese der polyurischen Phase beim akuten Nierenversagen, in H.Sarre u. K.Rother: Akutes Nierenversagen, Stuttgart, 1961

50) R.C.Muehrke u. S.Rosen: Hypokaliemic nephropathy in rat and man: light and electron microscopic study.
Lab.Invest. 13,1359-1373,(1964)

51) A.B.Novikoff: Lysosomes and related particles, in: The cell, Vol.2, Ed.by G.Bracket u. A.E.Mirsky, New York und London, 1961

52) C.H.Oberling u. P.Y.Hatt: Ultrastructure de l'appareil juxtaglomérulaire du rat.
C.R.Acad.Sci.(Paris) 250,929-930,(1960)

53) J.A.Pitcock u. Ph.M.Hartroft: The juxtaglomerular cells in man and their relationship to the level of plasma sodium and to the zone glomerulosa of the adrenal cortex.
Amer.J.Path. 34, 863-883,(1956)

54) E.Randerath u. A.Bohle: Morphologische Grundlagen akuter extrarenal bedingter Nierenfunktionsstörungen .
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 65, 250,(1959)

55) E.Reale et al.: A propos de l'ultrastructure de L'appareil juxtaglomérulaire du rein. V. Nouvelles observations sur les cellules épithéloides.
Acta anat.(Basel) 52,22-33,(1963)

56) K.A.Rosenbauer: Die granulierten Zellen am Gefäßpol der Nierenkörperchen.
Ergebn.d.Allgem.Path.u.Path.Anat. Bd. 46,81,(1965)

57) J.H.C.Ruyter: Über einen merkwürdigen Abschnitt der Vasa afferentia in der Mäuseniere.
Z.Zellforsch. 2,241,248,(1925)

58) H.Sarre: Nierenkrankheiten. Stuttgart, 1958

59) G.Schaechtelin u. B.Riedel: Renin-Aktivität in Nieren ohne "Renin-Granula".
Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmak.exp.Path. 225,1,65, (1966)

59a) J.Schürholz, H.J.Schmid, D.Meyer u. A.Bohle: Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen des juxtaglomerulären Apparates bei einem Fall von "Pseudo-Bartter-Syndrom"
im Druck

60) von Schumacher: Über die Bedeutung der arterioven. Anastom. und der epitheloiden Muskelzellen (Quellzellen)
Z.mikr.anat.Forsch. 43,107,(1938)

61) F.O.Simpson: Crystalline structure of juxtaglomerular granules, as shown by electron microscopy.
Proc.of the Otago Univ.Med.School, Vol. 41,15,(1963)

62) K.Thurau u. J.Schnermann: Die Natriumkonzentration an den Macula densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat (Mikropunktionsversuche)
Klin.Wschr. 43,410-413,(1965)

63) K.Thurau, P.Deetjen u. I.Ranke: Tubulusdruck und Harnausscheidung der Rattenniere im haemorrhagischen Schock, in: H.Sarre u. K.Rother: Akutes Nierenversagen, Stuttgart 1961

64) K.Thurau et al.: Farbkonzentrationskurven, Erythrocytenpassage und kapilläre O_2-Sättigung im Nierenmark.
Pflügers Arch.Physiol. 270,50,(1959)

65) A.M.Vikhert u. Y.A.Serebrovskaya: Juxtaglomerular apparatus and renin-angiotensin system. Endocrin function of the kidney.
Arch.Path.(Moskau) 26,7,3-18,(1964),(mit engl.Zusammenf.)

66) G.Weissmann: Lysosomes.
New Engl.J.Med. 273, 1084ff und 1143ff,(1965)

67) K.W.Zimmermann: Über den Bau des Glomerulus der Säugerniere.
Zschr.mikr.anat.Forsch. 32,176-278,(1932)

Lebenslauf

Am 13.12.43 wurde ich, Martin Schlobies, als Sohn des Legationsrates im Auswärtigen Amt Dr. Hans Schlobies in Pieskow Kreis Lübben geboren. Meine Schulzeit verbrachte ich bis zum Abschluß mit der Reifeprüfung im März 1962 in Berlin. Nach zwei Semestern Medizinstudium in Mainz legte ich dort das Vorphysikum ab, nach drei weiteren Semestern in Berlin das Physikum. Das erste klinische Semester studierte ich in Wien, wo ich nebenher in der Abteilung für Experimentelle Chirurgie gearbeitet habe, das zweite in Paris. Danach habe ich in Tübingen studiert, wo ich im Winter 1967/68 das Medizinische Staatsexamen ablegte. Von Mai 1966 bis Januar 1968 habe ich im Pathologischen Institut der Universität Tübingen an dieser Doktorarbeit gearbeitet.